

Application No./Date: 1985-134450 [1985/ 6/21]  
 Public Disclosure No./Date: 1986- 50963 ~~#Translate~~ [1986/ 3/13]  
 Registration No./Date: [ ]  
 Examined Publication Date (present law): [ ]  
 Examined Publication No./Date (old law): [ ]  
 PCT Application No.:  
 PCT Publication No./Date: [ ]  
 Preliminary Examination: ( )  
 Priority Country/Date/No.: (DE) [1984/ 6/22] (1984 3422962  
 DE) [1984/11/29] (1984 3443468)  
 Domestic Priority: [ ] ( )  
 Date of Request for Examination: [1992/ 5/25]  
 Accelerated Examination: ( )  
 Kind of Application: (0000)  
 Critical Date of Publication: [ ] (A)  
 No. of Claims: ( 3)  
 Applicant: A NATTERMANN & CIE GMBH  
 Inventor: NORUBERUTO DEROI, ANDORE BUERUTERU, ARUBUREHITO BUENDERU, JIIGURUTO RAI  
 KU, MIHIAERU PARUNHAMU, EERITSUHI GURAAFU, HERUMUUTO JIISU, HANSU BETSUTSUINGU, H  
 ARUTOMUUTO FUITSUSHIYAA  
 IPC: C07C163/00 A61K 31/195, ACS A61K 31/195, ADA  
 A61K 31/235, ABE A61K 31/275, ABN A61K 31/275, ADD  
 C07K 5/08 =C07D293/12  
 FI: C07C163/00 C07K 5/08 A61K 31/195  
 A61K 31/235 A61K 31/275 C07D293/12 A61K 31/22  
 C07C391/02 A61K 31/195, ACS A61K 31/195, ADA A61K 31/235, ABE  
 A61K 31/275, ABN A61K 31/275, ADD C07C325/00 X C07C 67/00 X  
 C07K 1/113 A61P 1/16 A61P 3/00 A61P 9/00  
 A61P 17/00 A61P 29/00

F-Term: 4H045AA10, AA20, AA30, BA12, BA50, DA89, EA20, EA22, EA23, EA25, EA27, FA50, 4H044  
 AA01, AA02, AA03, AB26, AB20, AC60, BC10, BD20, TN10, TN20, TN30, TN60, 4C206AA01, AA02, A  
 A03, AA04, JA80, KA01, MA01, MA04, NA14, ZA36, ZA75, ZA89, ZB11, ZB22, ZC02, ZC19, ZC37, ZC  
 54, 4H006AA01, AA02, AA03, AB20, AB26, AC60, BC10, BD20, TN10, TN20, TN30, TN60

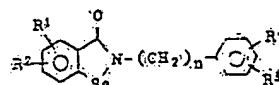
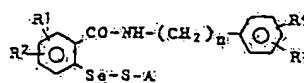
Expanded Classification: 141,144

Fixed Keyword:

Citation: [19, 1993. 5. 20, ] ( , , )  
 [19, 1994. 2. 7, ] ( , , )

Title of Invention: S-(CARBAMOYL-PHENYLSELENYL) DERIVATIVES OF GLUTATHIONE  
 AND AMINOMERCAPTOCARBOXYLIC ACIDS AND MANUFACTURE

Abstract: Equation ? 1 (as for one or more R ? R ? 4, H, halogen, one four C ? ???  
 alkyl, one four C ? ??? alkoxy, 3, 2, CF ? NO ? OH)  
 n 0,1-4  
 On that occasion, as for A, as for the carboxyl, amino is chemical agent  
 of) which it can be acylated with an esterification done thing in one three  
 C ? ??? alcohol glutathione, alpha amino residue.  
 S (two fuenirukarubamoirufuenirusereniru) L gurutachion.  
 It is a use for treatment of disease caused by cell wear and tear by generation  
 of active oxygen metabolite such as liver deficit, shinzokosaisyo, burning,  
 psoriasis, activity deficit increasing.  
 Mercaptan inclusion amino acid of 1,2 benzoisoserenazoron and equation  
 A SH of equation ? 2 is stirred in room température among solvent of the  
 water or aqua and miscibility, and chemical agent of formula ? 1 is got.



## ⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-50963

⑤Int.Cl.  
C 07 C 163/00  
A 61 K 31/195

識別記号  
ACS  
ADA

庁内整理番号  
7188-4H  
7330-4C

⑩公開 昭和61年(1986)3月13日

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全12頁)

⑥発明の名称 グルタチオンおよびアミノメルカブトカルボン酸類のS- (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体ならびにそれらの製法  
⑦特願 昭60-134450  
⑧出願 昭60(1985)6月21日  
⑨優先権主張 ⑩1984年6月22日⑪西ドイツ(DE)⑫P3422962.0  
⑫発明者 ノルベルト・デロイ ドイツ連邦共和国デ-5020 フレヒエン・バツヘム・アンデアホルツヘツケ11  
⑬出願人 アー・ナツターマン・ウント・シー・ゲゼル ドイツ連邦共和国デ-5000ケルン30. ナツター・マンアーレ-1  
シヤフト・ミツト・ベ  
シユレンクテル・ハフ  
ツング  
⑭代理人 弁理士 高木 千嘉 外2名  
最終頁に続く

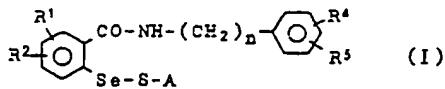
## 明細書

1発明の名称 グルタチオンおよびアミノメルカブトカルボン酸類のS- (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体ならびにそれらの製法

ルボキシル基はC<sub>1-3</sub>-アルコールでエステル化されたものであり、そのアミノ基はアシル化されたものでありうる)で置換されるグルタチオンないしS-アミノメルカブトカルボン酸類のS- (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体。

## 2特許請求の範囲

## 1) 一般式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一であるかまたは異なること、各々は独立して水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、トリフルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>が同一であるかまたは異なること、各々が独立して水素、ハロゲン、水素、メトキシまたはヒドロキシであり、nが0でありそしてAはL-グルタチオン基を表す前記第1項に記載の式(I)によるL-グルタチオンのS- (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体。

2) 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が同一であるかまたは異なること、各々が独立して水素、ハロゲン、水素、メトキシまたはヒドロキシであり、nが0でありそしてAはL-グルタチオン基を表す前記第1項に記載の式(I)によるL-グルタチオンのS- (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体。

3) 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が同一であるかまたは異なること、各々が独立して水素、ハロゲン、水素、メトキシまたはヒドロキシであり、nが0でありそしてAはL-グルタチオン基を表す前記第1項に記載の式(I)によるL-グルタチオンのS- (カルバモイル-フェニルセレニル) 誘導体。

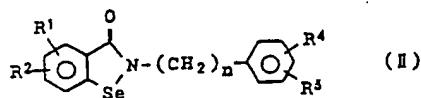
A-SH

(II)

つていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が同一であるかまたは異なるつていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシまたはヒドロキシであり、 $\alpha$ が0または1~4の整数でありそしてAはL-システイン基を表す前記第1項に記載の式(I)によるL-システインのS-(カルバモイル-フェニルセレンイル)誘導体。

4) 水と温和性の溶媒に約等モル量溶解した式

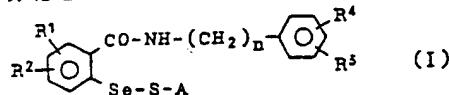
(II)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>および $\alpha$ は式(I)に記載の定義を有する)の1,2-ベンゾイソセレンゾロンを式(III)

尿欠損、心臓の梗塞症、炎症、乾燥、放射能欠損のような、活性酸素代謝物質の生成が増大することによる細胞損傷によつて引き起される疾患の治療に使用できる。

本発明化合物は一般式I



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一であるかまたは異なるつていて、各々は独立して水素、ハロゲン、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、カルボキシまたはC<sub>1~4</sub>-アルコキシカルボニルであり、 $\alpha$ は0または1~4の整数であり、そしてAはグルタチオン基または $\alpha$ -アミノ酸基を表すが、その際そのカルボキシル基はC<sub>1~3</sub>-アルコールでエステル化されたものであり、そのアミノ基はアシル化されたものであらう)のアミノ基はアシル化されたものであらう)

(式中、Aは式(I)に記載の定義を有する)で表わされる各メルカプト基含有化合物の水溶液と室温で搅拌しながら反応させることを特徴とする前記第1~3の各項の記載による式(I)の化合物の製法。

5) 活性成分として前記第1~3の各項の記載による式(I)の化合物を通常の製薬上の補助剤および担体との混合物で含有することを特徴とする製剤。

## 5.発明の詳細を説明

本発明は価値ある薬理学的性質を有する点に特徴のあるグルタチオンおよび $\alpha$ -アミノメルカプトカルボン酸類の新規S-(カルバモイル-フェニルセレンイル)誘導体、それらの製法および製薬組成物中における活性成分としてのそれらの用途に関する。それらは特にたとえば肝

に相当する。

ハロゲンは弗素、塩素、臭素を意味する。1~4個の炭素原子を有するアルキル基の例としてはたとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチルおよび第3級ブチルをあげることができ、1~4個の炭素原子を有するアルコキシ基の例としてはたとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシをあげることができる。

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が同一であるかまたは異なるつていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロである化合物が好ましい。特に好ましいのは式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が同一であるかまたは異なるつていて、各々が独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロである。

$R^3$ 、 $R^4$  が水素またはメトキシを表しそして $\alpha$ が L-グルタチオン基または L-ノチオニン基を表す化合物である。

式 I の化合物は各アミノ酸試験において $\alpha$ に位置するアミノ基によるキラリティー中心を表しそして使用する出発物質の種類によつてラセミ化合物としてまたは D-あるいは L-鏡像異性体の形態で存在しうる。ラセミ化合物の分割が望ましい場合にはジアステレオマー塩の生成を経る光学活性塩基を用いるかまたは光学活性カラム物質でのクロマトグラフィーによる、それ自体既知の方法を使用して実施するのが都合よい。

本発明化合物の例としては以下のものがあげられる。

S - [ 2 - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - L - グルタチオン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 5 - クロコ - フエニルセレニル ) - L - グルタチオン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 5 - フルオロ - フエニルセレニル ) - L - グルタチオン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ) - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - ニトロフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - クロロフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - クロロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - メチルフェニルカルバモイ

ル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3 - フルオロフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチルフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 5 - メトキシ - フエニルセレニル ) - L - グルタチオン

ル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3 - クロロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3 - メトキシフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フニニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フニニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メチル - フエニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシ - フ  
エニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フエニ  
ルセレニル ] - L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 3,4 - ジメトキシフエニルカル  
バモイル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ]  
- L - グルタチオン

S - [ 2 - ( 2 - メトキシ - 4 - ニトロ - フ  
エニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フエニ  
ルセレニル ] - L - グルタチオン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - L - システイン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メト  
キシ - フエニルセレニル ) - L - システイン

S - [ 2 - ( 4 - カルボキシフエニルカルバ  
モイル ) - フエニルセレニル ] - L - システイン

S - [ 2 - ( 4 - エトキシカルボニルフエニ  
ルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L -

セレニル ) - N - アセチル - L - システイン

S - [ 2 - ( 2 - クロロフエニルカルバモイ  
ル ) - フエニルセレニル ] - N - アセチル - L  
- システイン

S - [ 2 - ( 4 - メトキシフエニルカルバモ  
イル ) - フエニルセレニル ] - N - アセチル -  
L - システイン

S - [ 3 - ( 4 - フルオコフエニルカルバモ  
イル ) - フエニルセレニル ] - N - アセチル -  
L - システイン

S - [ 2 - ( 4 - フルオロフエニルカルバモ  
イル ) - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ] -  
N - アセチル - L - システインメチルエステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - DL - ホモシステイン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メト  
キシ - フエニルセレニル ) - DL - ホモシステイン

システイン

S - [ 2 - ( 4 - シアンフエニルカルバモイ  
ル ) - フエニルセレニル ] - L - システイン

S - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - L - システイン

S - [ 2 - ( 4 - フエニルブチルカルバモイ  
ル ) - フエニルセレニル ] - L - システイン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - L - システインメチルエステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - L - システインエチルエステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - L - システインプロピルエステル

S - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチルフエニ  
ルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L -  
システインメチルエステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - N - アセチル - L - システイン

S - [ 2 - ( 4 - カルボキシフエニルカルバ  
モイル ) - フエニルセレニル ] - DL - ホモシス  
テイン

S - [ 2 - ( 4 - メトキシカルボニルフエニ  
ルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - DL -  
ホモシステイン

S - [ 2 - ( 4 - シアンフエニルカルバモイ  
ル ) - フエニルセレニル ] - DL - ホモシステイン

S - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - DL - ホモシステイン

S - [ 2 - ( 4 - フニニルブチルカルバモイ  
ル ) - フエニルセレニル ] - DL - ホモシステイン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニル  
セレニル ) - DL - ホモシステインニチルニステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フニニル  
セレニル ) - N - アセチル - DL - ホモシステイン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メト  
キシ - フエニルセレニル ) - DL - ホモシステイン

キシ-フェニルセレニル) - N-アセチル-DL-ホモシステイン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - N - アセチル - DL - ホモシステインメチルエステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - D - ペニシルアミン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ) - D - ペニシルアミン

S - [ 2 - ( 4 - カルボキシフエニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - D - ペニシルアミン

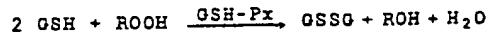
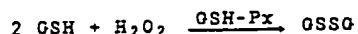
S - [ 2 - ( 4 - エトキシカルボニルフエニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - D - ペニシルアミン

S - [ 2 - ( 4 - シアンフエニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - D - ペニシルアミン

ンメチルエステル

本発明物質はグルタチオン過酸化酵素様の性質を示し、この酵素に取つて代ることが可能でありそしてその方法でメルカプタンと協力して活性酸素代謝物質の有害作用を防止することができる。

セレン依存性グルタチオン (GSH) - 過酸化酵素 (Px) は以下のように  $H_2O_2$  および有機ヒドロ過酸化物の還元に酵素作用する。



このセレン含有酵素は過酸化に対して細胞を保護し、アラキドン酸代謝の調整において重要な役割を果す (C.C. Reddy 氏、E.J. Massaro 氏による「Fundam. and Appl. Toxicology」3、9~10 (1983)、P 431~436 および 1982 年 Academic Press 発行、W. A. Pryor 氏編、L.

S - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フエニルセレニル ) - D - ペニシルアミン

S - [ 2 - ( 4 - フエニルブチルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - D - ペニシルアミン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - D - ペニシルアミンメチルエステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ) - D - ペニシルアミンメチルエステル

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - N - アセチル - D - ペニシルアミン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ) - N - アセチル - D - ペニシルアミン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ) - N - アセチル - D - ペニシルアミン

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - N - アセチル - D - ペニシルアミン

Flohé 氏による「Free Radicals in Biology」第 5 卷 P 223~254 を参照されたい)。

グルタチオン過酸化酵素は各組織の細胞損傷そして最終的には致死が、過酸化物 (たとえばリポイド過酸化物および過酸化水素) の形態における活性酸素代謝物質生成の増加によつて起る疾患において一つの役割を果す。このいわゆる '酸化ストレス' はたとえば炎症性反応または自己免疫学的反応により、アルコールによりあるいは薬剤によつて生じられる肝臓疾患に見ることができると、またとえば心臓梗塞症のような他の疾患にも見ることができる。心臓梗塞症の後には白血球が損傷された部位中に移入することおよび細胞破壊がますます前記活性酸素代謝物質の放出を増大させることになることは知られている。最終的にこれは組織の進行性分解へと導くことになる。

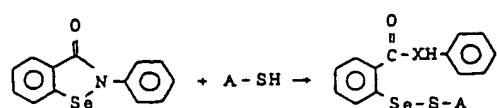
かかる場合には種々の過酸化物および活性酸素の分解酵素からなる重複かつ天然に存在する保護系が過剰負荷になる。この例としてはたとえば過酸化物ジスミターゼ、カタラーゼおよび特に好ましくは各酵素成分グルタチオン過酸化酵素によるグルタチオンレドックス系をあげることができる。後者のレドックス系は有機過酸化物と過酸化水素の両方を解消しうるので非常に重要である。この系が完全な肝臓機能のために重要な役割を果すこと (Wendel 氏等による「Biochemical Pharmacology」第31巻第3601頁 (1982) を参照されたい) およびたとえば実験上の肝臓損傷の程度がこの系に、すなわち一方ではグルタチオンの肝臓の含有量にそして他方では酵素であるグルタチオン過酸化酵素の活性に左右されることは確証されている。一般的炎症の進行中ではこの肝臓保護機構は本質的

に減少される (Bragg 氏等による「Agents and Actions」補遺17、第214頁 (1980) を参照されたい) ので肝臓は本質的に増加する '酸化ストレス' で損われる。

非常に重要な役割は炎症の調停器としての反応性酸素代謝物質によつて果される。それらは虚血部位中の再流入によつて生ずる損傷についてばかりでなく白血球活性化、血管浸透性、結合組織の損傷および免疫錯体／抗体で生起する作用においても協力するようである (I. L. Bonta 氏等による「Handbook of Inflammation」第5巻第255~270頁に記載の L. Flohé 氏等による「The Pharmacology of Inflammation」を参照されたい)。

また電離照射後の損傷はラジカルおよび活性酸素代謝物質の生成によつて生ずる。化学的な細胞保護のための別ルートはグルタチオン／グ

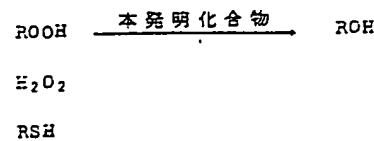
ルタチオン過酸化酵素からなる系の強化である。グルタチオン過酸化酵素活性の測定は A. Wendel 氏の方法 (A. Wendel 氏による「Methods in Enzymology」第777巻第325~333頁 (1981) を参照されたい) により実施される。この実験では共同基質であるニコチンアミド-アデニレージヌクレオチド-ホスフニートの反応が測定される。この場合の還元剤はグルタチオンではなくて、各化合物の合成に使用されたメルカプタン含有アミノ酸である。詳しくべきことに今や式 I の本発明化合物はグルタチオン過酸化酵素の活性を有することが見出された。ベンゾイソセレナゾロンとメルカプタン含有アミノ酸との反応は以下の式



(式中、Aはアミノ酸基である)による 2-フエニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3-(2H)-オンの例で示される。

#### グルタチオン-過酸化酵素様活性

試験管内実験において過酸化酵素様の活性作用を調べたところ本発明化合物がグルタチオン-過酸化酵素に取つて代わることができることが見出された。

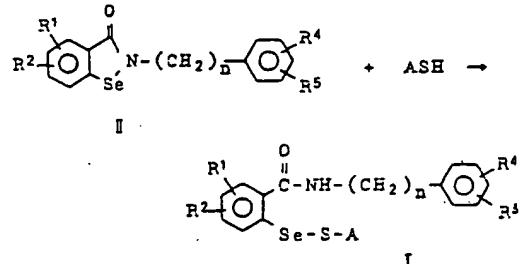
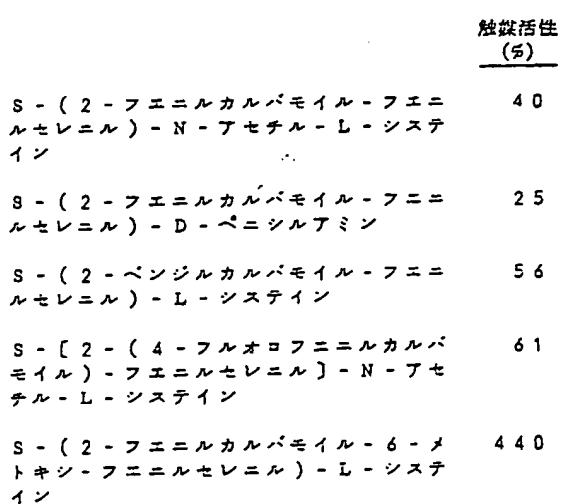


これらの反応速度は A. Wendel 氏の方法 (A. Wendel 氏による「Methods in Enzymology」第77巻、第325~333頁 (1981) を参照されたい) により測定された。参考物質としては S-(2-フエニルカルバモイル-フエニルセレン)グルタチオンが使用された。第3級ブ

チルヒドロペーパーキシドについて 1 ミリモル 保  
度のグルタチオンの存在下ではモル当たり 117  
 $\times 10^4$  単位の反応速度が得られる。この活性は  
比以上 100 倍として扱われている。

触媒活性 (% )	S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニ ルセレニル ) - L - グルタチオン	1 0 0	S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 3 - メ トキシ - フエニルセレニル ) - L - グルタ チオン	8 3
3 9	S - [ 2 - ( 2 - クロロフェニルカルバモ イル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタ チオン		S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 5 - ク ロロ - フエニルセレニル ) - L - グルタチ オン	9 9
3 7	S - [ 2 - ( 2 - メトキシフェニルカルバ モイル ) - フエニルセレニル ] - L - グル タチオン		S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 5 - フ ルオロ - フエニルセレニル ) - L - グルタ チオン	9 2
1 1 3	S - [ 2 - ( 3 - フルオロフェニルカルバ モイル ) - フエニルセレニル ] - L - グル タチオン		S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メ トキシ - フエニルセレニル ) - L - グルタ チオン	2 2 5
4 9	S - [ 2 - ( 4 - トリフルオロメチルフェ ニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン		S - [ 2 - ( 4 - ニトロフェニルカルバモ イル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタ チオン	1 2 1
1 2 4	S - [ 2 - ( 4 - メトキシフェニルカルバ モイル ) - フエニルセレニル ] - L - グル タチオン		S - [ 2 - ( 4 - クロロフェニルカルバモ イル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタ チオン	1 1 6
			S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニ ルセレニル ) - L - システイン	2 1 0

α-アミノメルカプトカルボン酸またはそれらの誘導体と反応させることにより実施される。



この反応はそれぞれ水中または水と混和性の溶媒中にについて室温で攪拌しながら実施される。この反応のために使用される $\alpha$ -アミノメルカプトカルボン酸類およびグルタチオンはそれぞれ既知物質である。

さらに本発明は式Iの化合物を含有する医薬製剤にも関する。本発明の医薬製剤は非経口投与用と同様にたとえば経口または直腸投与のようを経腸投与用に適しており、それらは製薬上の

活性成分を单独でまたは通常の製薬上許容しうる固体と一緒に含有している。活性成分からなる製薬組成物はたとえば錠剤、錠衣袋、カプセル、坐薬、顆粒、溶液、乳液または懸濁液のようす所量の投与経路に適応されうる单一投与量剤形を有するのが好ましい。投与量は通常、1日につき10~1000mg、好ましくは30~300mgであり、单一投与またはいくつかの分割投与好ましくは1日につき2~3回の投与で投与されうる。

以下に本発明化合物の製法を実施例により詳細に説明する。実施例中に示された融点はピニッヒ510-融点測定装置を使用して測定されたものであり、摄氏で示されかつ補正されていない。

#### 実施例 1

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセ

$^{77}\text{Se}$  NMRスペクトルにおいて2-フエニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンのための959 ppmにおけるシグナル(参照、 $\text{CH}_3-\text{Se}-\text{CH}_3$ )を見ることができる。このシグナルはもはや反応生成物には含有されていない。しかしながら、394 ppmにおける新しいシグナルが見られる。この化学シフトはセレニルスルトイド類に特有のものである。

#### 実施例 2

S - [ 2 - ( 4 - メトキシフニニルカルバモイル ) - フニニルセレニル ] - L - グルタチオン  
実施例1と同様にして20mlの水中における118(4.0ミリモル)のL-グルタチオンを10mlのジメチルホルムアミド中における118(3.62ミリモル)の2-(4-メトキシフニニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンの溶液で処理する。通常の操作後に118(理論量の45.9%)、Fp. 279~283°C. が得られる。

レニル ) - L - グルタチオン

118(4ミリモル)のL-グルタチオンを20mlの水に溶解する。これに10mlのジメチルホルムアミド中ににおける18(3.65ミリモル)の2-フエニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンの溶液を搅拌しながら徐々に加える。最初のうちは固つているこの溶液は添加完了後には混んで黄色になる。数分後に沈殿が現われる。この懸濁液を夜中ずっと搅拌する。沈殿を吸引沪過し、50mlの水ついで20mlのエタノールで洗浄しそして乾燥させる。

収量: 195g(理論量の92.8%)、融点(Fp)245~247°C(分解)。

元素分析値	計算値	実測値
C	47.5%	47.49%
H	4.5%	4.53%
N	9.6%	9.48%
S	5.5%	6.07%
Se	13.6%	14.40%

拌し、その後吸引沪過し、50mlの水ついで20mlのエタノールで洗浄しそして乾燥させる。

収量: 15g(理論量の67.7%)、Fp 238~243°C

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.9%	13.4%

#### 実施例 3

S - [ 2 - ( 4 - クロロフエニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

実施例1と同様にして20mlの水中における118(4.0ミリモル)のL-グルタチオンを10mlのジメチルホルムアミド中における128の2-(4-クロロフエニル)-1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オンの溶液で処理する。通常の操作後に118(理論量の45.9%)、Fp. 279~283°C. が得られる。

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.8%	12.9%

## 実施例 4.

S - [ 2 - ( メトキシフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.9 ( 3.29 ミリモル ) の 2 - ( 3 - メトキシフェニル ) - 1.2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量: 1.4 g ( 理論量の 69.5% )、Fp. 222~225°C

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.9%	13.8%

## 実施例 5.

S - [ 2 - ( 4 - シアノフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.1 g ( 3.67 ミリモル ) の 2 - ( 4 - シアノフェニル ) - 1.2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから

S - [ 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン  
これは実施例 1 と同様にして、1.0 g ( 2.91 ミリモル ) の 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニル ) - 1.2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量: 1.65 g ( 理論量の 87% )、Fp. 265~271°C

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.1%	12.6%

## 実施例 8.

S - [ 2 - ( 4 - クロロ - 3 - メトキシ - フェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.2 g ( 3.54 ミリモル ) の 2 - ( 4 - クロロ - 3 - メトキシフェニル ) - 1.2 - ベンゾイソセレナゾール -

得られる。

収量: 1.25 g ( 理論量の 56.1% )、Fp. 227~235°C ( 分解 )。

元素分析値	計算値	実測値
Se	13.0%	13.9%

## 実施例 6.

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 5 - フルオロ - フエニルセレニル ) - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.1 g ( 3.77 ミリモル ) の 6 - フルオロ - 2 - フエニル - 1.2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量: 1.75 g ( 理論量の 77.4% )、Fp. 250~270°C ( 分解 )

元素分析値	計算値	実測値
Se	13.2%	13.7%

## 実施例 7.

3(2H) - オンから得られる。

収量: 1.7 g ( 理論量の 74.3% )、Fp. 240~248°C ( 分解 )

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.2%	12.5%

## 実施例 9.

S - ( 2 - フニニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ) - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 1.4 g ( 4.61 ミリモル ) の 7 - メトキシ - 2 - フエニル - 1.2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量: 1.85 g ( 理論量の 65.6% )、Fp. 235~241°C ( 分解 )

元素分析値	計算値	実測値
Se	12.9%	12.8%

## 実施例 10.

S - [ 2 - ( 3 - フルオロエニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - L - グルタチオン

これは実施例 1 と同様にして 165g ( 5.65 ミリモル ) の 2 - ( 3 - フルオロエニル ) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンから得られる。

収量: 21g ( 理論量の 6.2% ) 、 Fp. 268~274°C ( 分解 )

元素分析値	計算値	実測値
Se	13.2%	12.9%

#### 実施例 1 1

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - L - システイン

274g ( 1.0 ミリモル ) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 121g ( 1.0 ミリモル ) の L - システインを 25mL のトリフルオロ酢酸に溶解する。この浴

液に僅かにかすみが見られるまで非常に多くの水を加える。18時間搅拌後、沈殿を戻過しついでエタノール / 水 ( 3 : 2 ) から再結晶させる。

収量: 61g ( 理論量の 7.9% ) 、 Fp. 265~266°C

$[\alpha]^{20}_{D} \text{Na}_{589} : +67.5$

$E_{578} : +69.6$

#### 実施例 1 3

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - D,L - ペニシルアミン

これは実施例 1 2 と同様にして製造される。

収量: 5.95g ( 理論量の 77.2% ) 、 Fp. 255~256°C

#### 実施例 1 4

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - N - アセチル - L - システイン

液を室温で 18 時間搅拌する。ついでこの浴液に 150mL の氷 - 水混合物を加える。いくらか搅拌した後に沈殿した沈殿は固体になる。それを吸引戻過し、最後にメタノールに溶解する。浴液を蒸発させた後に残留物が残留するが、それをエーテルで洗浄する。

収量: 3.85g ( 理論量の 97.5% ) 、 Fp. 250°C ( 分解 )

#### 実施例 1 2

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - D - ペニシルアミン

5g ( 1.82 ミリモル ) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンを 250mL のメタノールおよび 30mL のジメチルホルムアミドに溶解する。これに 100mL の水中における 271g ( 18.2 ミリモル ) の D - ペニシルアミンの浴液を搅拌しながら加える。この温んだ浴

これは実施例 1 2 と同様にして 50mL のメタノールおよび 6mL のジメチルホルムアミド中ににおける 1g ( 3.65 ミリモル ) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 20mL の水中における 0.6g ( 3.67 ミリモル ) の N - アセチル - L - システインから得られる。

収量: 0.95g ( 理論量の 6.0% ) 、 Fp. 167~168°C

#### 実施例 1 5

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フエニルセレニル ) - L - システインエチルエステル

これは実施例 1 1 と同様にして 20mL のトリフルオロ酢酸中ににおける 22g ( 8 ミリモル ) の 2 - フエニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 12g ( 8 ミリモル ) の L - システインエチルエステルから得られる。

収量：2.2g (理論量の65%)、Fp. 230°C  
(分解)。

## 実施例 16

S - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - N - アセチル - L - システイン

これは実施例 12 と同様にして 50mL のメタノールおよび 6mL のジメチルホルムアミド中ににおける 1g (3.13ミリモル) の 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 20mL の水中における 0.5g (3.35ミリモル) の D - ペニシルアミンから得られる。

収量：1.5g (理論量の96%)、Fp. 110°C  
実施例 17

S - [ 2 - ( 4 - ニトロフェニルカルバモイル ) - フエニルセレニル ] - O - ペニシルアミン

ル - 3(2H) - オンおよび 20mL の水中における 0.55g (3.37ミリモル) の N - アセチル - L - システインから得られる。

収量：1.45g (理論量の94.4%)、Fp. 181°C  
実施例 18

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - フニニルセレニル ) - DL - ホモシステイン

これは実施例 11 と同様にして 274g (10ミリモル) の 2 - フニニル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 135g (10ミリモル) の DL - ホモシステインから得られる。

収量：3.70g (理論量の90.5%)、Fp. 270°C  
(分解)

## 実施例 20

S - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フエニルセレニル ) - D - ペニシルアミン

これは実施例 12 と同様にして 288g (10

これは実施例 12 と同様にして 50mL のメタノールおよび 6mL のジメチルホルムアミド中ににおける 1g (3.13ミリモル) の 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 20mL の水中における 0.5g (3.35ミリモル) の D - ペニシルアミンから得られる。

収量：0.63g (理論量の43%)、Fp. 158°C  
(分解)

## 実施例 19

S - ( 2 - フエニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フエニルセレニル ) - N - アセチル - L - システイン

これは実施例 12 と同様にして 50mL のメタノールおよび 6mL のジメチルホルムアミド中ににおける 1g (3.29ミリモル) の 2 - フエニル - 7 - メトキシ - 1,2 - ベンゾイソセレナゾー

ミリモル) の 2 - ベンジル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 1.5g (1.0ミリモル) の D - ペニシルアミンから得られる。

収量：4.3g (理論量の98.4%)、Fp. 182°C  
実施例 21

S - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フエニルセレニル ) - L - システイン

これは実施例 11 と同様にして 288g (10ミリモル) の 2 - ベンジル - 1,2 - ベンゾイソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 121g (1.0ミリモル) の L - システインから得られる。

収量：4.0g (理論量の97.8%)、Fp. 192~194°C

## 実施例 22

S - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フエニルセレニル ) - L - システインエチルエステル

これは実施例 11 と同様にして 288g (1.0

ミリモル) の 2 - ベンジル - 1,2 - ベンズイソ  
セレナゾール - 3(2H) - オンおよび 15g (10  
ミリモル) の L - システインエチルエステルか  
ら得られる。

収量: 3.9g (理論量の 89%)、Fp. 220°C  
(分解)

特許出願人 アー・ナッターマン・ウント・  
シーア・ゲゼルシャフト・ミット・  
ベシユレンクテル・ハフツング

代理人 弁理士 高木千

外 2 名

第1頁の続き

⑤Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号
A 61 K 31/235 31/275	A B E A B N ADD	7330-4C 7330-4C 6464-4H 7330-4C
C 07 K 5/08 // C 07 D 293/12		

⑥优先権主張	⑦1984年11月29日⑧西ドイツ(D E)⑨P3443468.2
⑩発明者	アンドレ・ヴエルテル ドイツ連邦共和国デ-5024 ブルハイム、ライエルヴエ ーク 11ア- アルブレヒト・ヴエン
	デル ドイツ連邦共和国デ-7400 テュービンゲン1. イム・ ブケンロー 19
⑪発明者	ジーグルト・ライク ドイツ連邦共和国デ-7400 テュービンゲン1. イム・ ブケンロー 19
⑫発明者	ミヒアエル・バルンハ ム ドイツ連邦共和国デ-5024 ブルハイム1・アウリケル ヴェーク92
⑬発明者	エーリッヒ・グラーフ ドイツ連邦共和国デ-5014 ケルベン、アンラン ゲン ハウ 25
⑭発明者	ヘルムート・ジース ドイツ連邦共和国デ-4040 ノイス22 ヴェー ラード ルフシュトラーセ32ア-
⑮発明者	ハンス・ベツツィング ドイツ連邦共和国デ-5014 ケルベン・ホレム、ハイデ シュトク 7
⑯発明者	ハルトムート・フィッ シャー ドイツ連邦共和国デ-5000 ケルン41、アルヌルフシュ トラーセ3-5